RELAŢIA ÎNTRE SINDROMUL METABOLIC ŞI FUNCŢIILE CEREBRALE ÎN CONDIŢII NORMALE ŞI PATOLOGICE

O. Băjenaru

Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti, Clinica de Neurolgie, UMF „Carol Davila“

REZUMAT

Cunoaşterea din ce în ce mai aprofundată a fiziopatologiei bolilor vasculare majore, în special a celor aterotrombotice, a dus la identificarea unor noi factori de risc precum şi la stabilirea unor relaţii patogenice complexe între unii dintre aceştia precum şi la descoperirea unor interferenţe cu alte aspecte ale patologiei. În acest context definirea sindromului metabolic ca o entitate ce are ca element central obezitatea viscerală, aduce în discuţie elemente noi precum rolul inflamaţiei cronice de grad scăzut în patogenia bolilor cardio- şi cerebrovasculare, precum şi multiple interferenţe neuroendocrine în care participarea structurilor cerebrale atât ca element central reglator, cât şi ca ţintă lezională este deosebit de complexă şi încă departe de a fi complet cunoscută. Studiile experimentale şi clinice au evidenţiat interferenţe importante între sindromul metabolic şi riscul de accidente vasculare cerebrale, declinul cognitiv, tulburările neuroendocrine induse de privarea de somn de noapte fiziologic, modificări ale semnalizării neuronale induse de o serie de medicamente neuroleptice. Toate aceste aspecte au implicaţii nu numai în înţelegerea mecanismelor patogenice ale afecţiunilor neurologice şi vasculare, dar şi în dezvoltarea unor strategii noi de monitorizare şi tratament de importanţă majoră în multiple domenii clinice precum neurologia, cardiologia, diabetologia, recuperarea neurologică şi nu în ultimul rând psihiatria.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic; insulinorezistenţă; obezitate visceral; inflamaţie cronică; accidente vasculare cerebrale; declin cognitiv; somn; neuroleptice atipice; schizofrenie; risc vascular

ABSTRACT

The more detailed knowledge of pathophysiology of major vascular diseases, in particular those of atherotrombotic etiology, led to identification of new risk factors and to understanding of the complex pathogenic relationship among them, but also to the discovery of some interferences with other pathologic entities. In this context, the definition of the metabolic syndrome as an entity in which visceral obesity is the key-element, brings into discussion new elements as the role of chronic, low-grade inflammation in the pathogeny of cardio- and cerebrovascular diseases and also multiple neuroendocrine interferences, where the involvement of brain structures, both as central regulatory element and as a lesional target, is particulary complex and still far of being completely known. Clinical and experimental studies revealed important interferences between the metabolic syndrome and the risk of stroke, cognitive decline, neuroendocrine disorders induced by nocturnal physiologic sleep deprivation, changes of neuronal signaling activity induced by certain neuroleptic drugs. All these aspects are important not only for understanding the pathogenic mechanisms of neurologic and vascular disorders, but also for developing new strategies for monitoring and management of major importance in multiple clinical domains as neurology, cardiology, diabetology, neurologic rehabilitation and not at last psychiatry.

Key words: metabolic syndrome; insulinoresistance; visceral obesity; chronic inflammation; stroke; cognitive decline; sleep; atypic neuroleptics; schizophrenia; vascular risk

O abordare corectă a accidentelor vasculare cerebrale trebuie întotdeauna să pornească de la analiza subtipurilor de AVC, deoarece între acestea există diferenţe adesea importante atât în ceea ce priveşte factorii de risc şi cauzele, cât şi în ceea ce priveşte evoluţia, complicaţiile, prognosticul şi tratamentul. În acest sens, rămânând doar în domeniul AVC ischemice reamintim că subtipurile majore se referă la AVC în teritoriul arterelor mari (în care aterotromboza este cea mai frecventă cauză), AVC în teritoriul arterelor mici (forma cea mai frecventă fiind ictusul lacunar) şi la AVC cardioembolice. Analiza factorilor majori de risc pentru AVC ischemice evidenţiază faptul că un loc important între aceştia îl ocupă unele componente definitorii ale sindromului metabolic sau aflaţi în strânsă relaţie cu acesta, precum: HTA, hiperlipidemia, diabetul zaharat, inactivitatea fizică, boala coronariană, prezenţa markerilor biologici de inflamaţie (1, 2). Există chiar studii de prevalenţă care indică o creştere a riscului pentru fiecare dintre factorii de risc, dependenţa de severitatea lor (3). Astfel riscul de AVC: se dublează pentru valori ale colesterolului seric peste 250 mg/dl şi ale trigliceridelor serice peste 200 mg/dl faţă de valori mai mici de 200 mg/dl pentru colesterol şi mai mici de 100 mg/dl pentru trigliceride; creşte de peste 8-9 ori pentru valori ale TA sistolice mai mari de 140 mm Hg şi/sau ale TA diastolice mai mari de 90 mm Hg faţă de valori mai mici de 120 mm Hg sistolică şi respectiv mai mici de 80 mm Hg diastolică (3). Într-o altă analiză epidemiologică (4) s-a putut evidenţia că nivelul seric crescut al HDL-colesterolului peste 50 mg/dl are un efect de protecţie asupra riscului de AVC ischemic, dar ceea ce ar putea să pară surprinzător la prima vedere este că acest efect este mai important faţă de riscul de AVC lacunar decât de tip aterotrombotic; în prezent sunt însă date cu origine

în studii diferite, care indică toate o implicare încă departe de a fi elucidată a perturbărilor metabolismului colesterolului în patogenia bolii de vase mici cerebrale, cum ar fi şi efectul protector al statinelor mai intens faţă de AVC lacunar decât faţă de AVC aterotrombotic (5). Un alt studiu prospectiv de cohortă relativ recent publicat (6) urmărirea timp de 20 de ani a unui număr de peste 6000 bărbaţi de vârstă medie din Suedia, a confirmat rolul major de factor de risc al HTA pentru accidentele vasculare cerebrale; mai mult însă la această populaţie s-a demonstrat că dacă hipercolesterolemia izolată se corelează cu riscul de AVC la limita semnificaţiei statistice, hipercolesterolemia asociată cu prezenţa markerilor biologici de inflamaţie dublează riscul de AVC, context în care nivelul crescut al colesterolului seric devine un factor major de risc.

Dacă efectele adverse ale factorilor de risc de mai sus asupra prognosticului cardiovascular sunt astăzi bine documentate, înţelegerea fiziopatologiei bolilor cardio- şi cerebrovasculare a dus în ultimii ani la definirea importanţei unei serii de noi factori de risc. Între aceştia obezitatea abdominală, nivelul seric scăzut de LDL-colesterol, hipertrigliceridemia şi hiperglicemia asociate cu rezistenţa crescută la insulină constituie elementele definitorii ale sindromului metabolic. Deşi nu sunt incluşi în această definiţie, o serie de alţi factori de risc vascular sunt asociaţi cu sindromul metabolic, între care inflamaţia cronică de grad scăzut şi tulburări în secreţia unor substanţe bioactive de către adipocite („adipokine"); cunoaşterea acestora este de importanţă clinică majoră pentru stabilirea unor noi abordări terapeutice până în prezent neutilizate, în prevenţia accidentelor vasculare ischemice şi nu numai.

Definiţia actuală a sindromului metabolic, stabilită în 2005 de Federaţia Internaţională de Diabet (7), în concordanţă cu datele actuale privind patogenia sindromului metabolic, este diferită de definiţiile NCEP ATP III şi OMS, prin faptul esenţial că pune în centrul ei prezenţa obezităţii abdominale (obiectivată prin măsurarea circumferinţei abdominale, a cărei limită normală superioară este definită diferenţiat pentru bărbaţi şi pentru femei, precum şi pentru diferitele fenotipuri rasiale umane), la care se asociază cel puţin alte 2 anomalii dintre următoarele: hipertrigliceridemie (≥ 150 mg/dl), nivelul seric scăzut al HDL-colesterolului (< 40 mg/dl pentru bărbaţi şi < 50 mg/dl pentru femei), presiunea arterială crescută ≥ 130 / ≥ 85 mm Hg, glicemia *à jeun* ≥ 100 mg/dl sau diabet zaharat.

Până în prezent relaţiile între accidentele vasculare cerebrale şi sindromul metabolic sunt cunoscute mai mult în urma studiilor de risc cardiovascular global, în care obiectivul principal a fost riscul evenimentelor vasculare majore (coronariene, cerebrale şi moartea de cauză vasculară). În unul dintre aceste studii în care se face o analiză secundară între sindrom metabolic şi prevalenţa tipurilor de evenimente vasculare majore (8) s-a observat o corelaţie semnificativă statistic ($p < 0,001$) între prezenţa sindromului metabolic şi prevalenţa globală a AVC. De asemenea, în NCEP III (National Cholesterol Education Program's Third Treatment Panel Report) (9) se evidenţiază o creştere a riscului de AVC de 1,5-2 ori la subiecţii cu sindrom metabolic faţă de cei fără această afecţiune; mai mult, dintre componentele definitorii ale sindrom metabolic asocierea de risc este mai puternică faţă de valorile crescute ale TA şi valorile scăzute ale HDL-colesterolului. Pe aceeaşi linie de constatări, rezultatele NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) (10) arată într-o populaţie de peste 10.000 subiecţi între 20 şi 89 ani, că sindrom metabolic este prezent la aproape un sfert dintre cei studiaţi (24%) şi că acesta dublează riscul de boală coronariană şi AVC; o analiză a componentelor sindrom metabolic în acest studiu evidenţiază faptul că hipertrigliceridemia creşte riscul cu 66%, HTA cu 44%, HDL-colesterolul seric scăzut creşte riscul cu 35%, iar rezistenţa la insulină cu 30%.

Deoarece accidentele vasculare cerebrale nu reprezintă o entitate omogenă, în această categorie găsindu-se multe subtipuri de boli cerebro-vasculare diferite între ele (v. mai sus), se impune astăzi o cercetare mai complexă şi de anvergură mult mai mare pentru stabilirea relaţiilor între sindromul metabolic, bolile vasculare cerebrale şi riscul de AVC.

Un studiu recent desfăşurat în Grecia (11) arată că la 163 pacienţi consecutivi în vârstă de peste 70 ani cu AVC, există un profil lipidic aterogenetic şi tulburări metabolice cu prevalenţă crescută faţă de un lot martor de 166 voluntari aparent sănătoşi de vârstă comparabilă. Dintre modificările biologice analizate, asocierile cele mai semnificative cu riscul de AVC ischemice non-embolice s-au înregistrat pentru: diabetul zaharat, hipertrigliceridemie, niveluri serice scăzute ale HDL-colesterolului, prezenţa Lp(a), hiperuricemie, hiperfibrinogenemie şi sindromul metabolic.

Într-unul dintre cele mai mari şi mai recente studii epidemiologice dedicate accidentelor vasculare cerebrale, NOMASS (North Manhattan Stroke Study) desfăşurate într-o comunitate multietnică cu vârsta medie de 69 ani, prezenţa sindromului metabolic a fost constatată la 42% din acea populaţie; într-un interval mediu de 4,6 ani de supraveghere a acestei populaţii, subiecţii cu sindrom metabolic au avut un risc mediu de a face un prim AVC de 1,5 faţă de cei fără sindrom metabolic, fiind mai mare la femei (de 2,1) şi maxim la populaţia hispanică (12). De asemenea s-a constatat o asociere între riscul scăzut de AVC ischemice la vârstnici şi valorile crescute ale HDL-coles-

terolului (4). O constatare importantă, concordantă cu definiţia actuală a sindromului metabolic este faptul că obezitatea abdominală se corelează puternic (şi mult mai semnificativ decât indexul de masă corporală) cu riscul de AVC ischemic la toate rasele umane, efectul fiind mai intens la vârstele tinere (12). Într-o comunicare făcută la Conferinţa Internaţională de Boli Cerebrovasculare din 2004 (13), s-au raportat rezultatele unui studiu asupra descendenţilor direcţi ai subiecţilor incluşi în Framingham Study, în care vârsta medie a fost de 59 ani. După 14 ani de urmărire numărul celor care au făcut un AVC ischemic sau AIT a fost semnificativ mai mare în rândul celor cu sindrom metabolic şi diabet zaharat, riscul fiind de 1,78% (p = 0,06) pentru bărbaţi şi de 2,21 (p = 0,02) pentru femei. Analiza relaţiei între sindrom metabolic ca stare prediabetică şi AVC a dus de asemenea la concluzia autorilor acestui studiu ca tratamentul factorilor de risc componenţi ai sindromului metabolic poate duce la reducerea riscului de AVC înainte de apariţia diabetului zaharat.

Relaţia sindromului metabolic cu accidentele vasculare cerebrale pare să nu se limiteze doar la aceea de factor de risc pentru primul AVC ischemic, deoarece bolnavii care au avut deja un AVC urmat de sechele motorii invalidante dezvoltă un risc crescut de sindrom metabolic apărut ulterior evenimentului vascular. În această situaţie explicaţia cea mai probabilă este dată de inactivitatea fizică urmată de decondiţionarea musculară şi cardiovasculară care duce la alterarea unor procese fiziologice (atrofie musculară şi creşterea conţinutului în grăsime în masa musculară, scăderea turnover-ului proteinelor musculare şi creşterea aportului proteic exogen) şi creşterea rezistenţei la insulină (14, 15); se crează astfel condiţiile de dezvoltare a sindromului metabolic ca factor de risc suplimentar la pacienţi cu risc cardiovascular deja înalt. Acest fapt trebuie să determine echipa de medici care îngrijesc aceşti bolnavi să aibă în vedere necesitatea reevaluării riscului vascular la aceşti pacienţi şi adoptarea unor măsuri suplimentare de îngrijire şi profilaxie secundară care vizează atât medicaţia folosită, o dietă corespunzătoare şi utilizarea unui regim de activitate fizică adecvat în procesul de recuperare fizică.

Datele altor studii ne arată însă că relaţiile între sindromul metabolic şi funcţiile creierului sunt mult mai vaste şi mai complexe decât riscul de AVC. Astfel într-un studiu populaţional observaţional într-o comunitate realizat prin 2 centre de cercetare timp de 5 ani pe un număr de 2632 subiecţi cu vârsta medie de 74 ani, publicat în 2004 (16) s-a urmărit relaţia de posibilă asociere între sindrom metabolic – sindrom inflamator biologic (evaluat prin măsurarea CRP şi IL-6) – modificarea statusului cognitiv (evaluat prin MMSE, la care un declin cognitiv semnificativ a fost considerat scăderea cu cel puţin 5 puncte a scorului total). Evaluările s-au realizat la 3 şi la 5 ani de la includere la 1016 subiecţi cu sindrom metabolic comparativ cu 1616 subiecţi fără sindrom metabolic, şi au arătat că riscul de declin cognitiv este global crescut cu 20% la cei cu sindrom metabolic. Mai mult decât atât, prezenţa sindromului inflamator biologic asociat sindromului metabolic creşte semnificativ riscul de declin cognitiv la 66% la 4 ani; astfel asocierea sau nu a sindromului inflamator permite o stratificare de risc de declin cognitiv la subiecţii cu sindrom metabolic. Rezultatele acestor studii dedicate în mod specific relaţiei sindromului metabolic cu declinul cognitiv sunt concordante cu observaţii mai vechi care au evidenţiat faptul că hipertensiunea arterială şi nivelul crescut al colesterolului seric la populaţia de vârstă mijlocie, prezente fie izolat fie mai ales în asociaţie, cresc semnificativ riscul ca la o vârstă mai înaintată să dezvolte boala Alzheimer (17, 18). Analiza rezultatelor studiilor realizate şi publicate în ultimii 10 ani subliniază multiplele interferenţe între factorii de risc pentru demenţa Alzheimer şi demenţele vasculare, o parte dintre aceştia fiind înseşi componente definitorii ale sindromului metabolic sau condiţii patogenice asociate acestuia precum: HTA, hipercolesterolemia, diabetul zaharat, rezistenţa crescută la insulină – care pare să favorizeze activitatea g-secretazei (19), disfuncţia endotelială – care pare să apară încă din stadiile precoce ale bolii Alzheimer (20, 21, 22); în particular o relaţie incomplet cunoscută este cea între asocierea diabetului zaharat şi prezenţa ApoE4 cu riscul crescut de demenţă Alzheimer şi care se corelează cu cantităţi crescute de plăci amiloide şi degenerescente neurofibrilare. În această relaţie datele experimentale au evidenţiat faptul că ApoE este transportorul de HDL-colesterol dinspre astrocite spre neuroni (colesterolul intraneuronal având un rol protectiv, iar scăderea lui favorizează hiperfosforilarea proteinei thau şi apariţia degenerescenţelor neurofibrilare); varianta ApoE4 are cea mai scăzută capacitate de transport a HDL-colesterolului astrocitar spre neuron, ceea ce ar putea constitui o explicaţie pentru corelaţia cu declinul cognitiv şi modificările histopatologice menţionate (23).

O altă particularitate a relaţiei cu activitatea cerebrală se referă la riscul de a dezvolta sindrom metabolic în condiţiile privării de somn de noapte. Explicaţia acestei relaţii ar putea fi explicată, cel puţin parţial prin faptul că privarea de somn determină creşterea vesperală, nefiziologică a cortizolului seric şi a rezistenţei la insulină, la care se asociază scăderea nocturnă a nivelului plasmatic al leptinei urmată de creşterea apetitului cu apariţia obezităţii şi din nou creşterea rezistenţei la insulină (24, 25, 26, 27).

O relaţie deosebit de complexă o reprezintă constatarea riscului crescut al pacienţilor cu schizofrenie de a dezvolta boli cardiovasculare, prin prevalenţă crescută a unor factori de risc vascular (diabet zaharat şi obezitate). La aceşti pacienţi s-a observat că tratamentul specific cu neuroleptice, mai ales cu cele atipice (care conferă mari avantaje faţă de neurolepticele clasice, din punct de vedere al controlului terapeutic al bolii psihiatrice şi al unor complicaţii neurologice induse de medicaţie) induc tulburări suplimentare în sistemele de reglare metabolică, cel mai probabil la nivelul diencefalului şi sistemului limbic, care fac să crească semnificativ incidenţa sindrom metabolic (28, 29, 30). Această observaţie este susţinută şi de un studiu de cohortă în care s-a evidenţiat faptul că la bolnavii cu schizofrenie prevalenţa sindromului metabolic este de 4 ori mai mare decât la restul populaţiei (31). În sprijinul acestei relaţii vin şi rezultatele a mai mult de 150 de studii clinice şi ale mai multor studii experimentale care demonstrează că neurolepticele atipice cresc riscul de apariţie a obezităţii, rezistenţei la insulină şi sindromului metabolic (32, 33, 34, 35).

De la aceste constatări rezultă şi recomandarea unanimă a autorilor acestor studii că aceşti pacienţi să fie atent monitorizaţi din punct de vedere cardiovascular, datorită riscului crescut de moarte de cauză vasculară. O relaţie interesantă cu anumite structuri cerebrale care ar putea constitui cel puţin o verigă patogenică între unele neuroleptice atipice şi dezvoltarea sindrom metabolic, derivă din constatarea că acele neuroleptice atipice care au şi activitate dopaminergică intrisecă, precum ziprasidona şi aripiprazolul, au risc minim de asociere cu sindromul metabolic (36, 37).

În concluzie, datele de mai sus atrag atenţia asupra unor relaţii deosebit de complexe între funcţiile creierului şi sidromul metabolic, care abia în ultimii ani au început să fie descifrate şi care necesită încă multe cercetări pentru a le elucida. Aceste date se referă pe de o parte la înţelegerea rolului structurilor cerebrale în reglarea funcţiilor metabolice, a modului în care diferite medicamente pot influenţa în sens favorabil sau negativ aceste funcţii, iar pe de altă parte la identificarea grupelor de pacienţi cu risc crescut de a dezvolta boli cardio- şi cerebrovasculare datorită prezenţei sindromului metabolic, în particular la subiecţii care au deja factori de risc vascular, dar şi la pacienţii cu handicap fizic sever care nu au un tratament adecvat de recuperare motorie precum şi la pacienţii cu risc de a dezvolta demenţă Alzheimer şi la cei cu boli psihiatrice majore precum schizofrenia.

BIBLIOGRAFIE

1. **Sacco RL, Benjamin HL, Broderick IP, Dykcn M, Easton JD, Feinberg WM, Goluslein LB, Gordick P, Howard G, Kitlner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Woll PA** – American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke*, 1997, 28, 1507-1517.
2. **Pancioli AM, Broderick J, Kothari R et al** – Public perception of stroke warning signs and knowledge of potential risk factors. *JAMA*, 1998, 279, 1288-1292.
3. **Berger K, Schulte H, Stogbauer F, Assmann G** – Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: the PROCAM Study. Prospective Cardiovascular Muenster Study. *Stroke*, 1998, 29(8), 1562-1566.
4. **Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea S, Berglund L** – High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*, 2001, 285(21), 2729-2735.
5. **The Long-term Intervention with Pravastatin în Ischaemic Disease (LIPID) Study Group** – Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998, 339, 1349-1357.
6. **Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F** – Long-term effects of inflammation-sensitive plasma proteins and systolic blood pressure on incidence of stroke. *Stroke*, 2002, 33(12), 2744-2749.
7. http://www.idf.org
8. **Isomaa B, Almaren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L** – Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001, 24: 683-689.
9. **McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G** – The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*, 2005, 28(2), 385-390.
10. **Ninomiya JK, Lţltalien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS** – Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*, 2004, 109(1), 42-46.
11. **Milionis HJ, Liberopoulos E, Goudevenos J, Bairaktari ET, Seferiadis K, Elisaf MS** – Risk factors for first-ever acute ischemic non-embolic stroke in elderly individuals. *Int J Cardiol*, 2005, 99(2), 269-275.
12. **Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, Paik MC** – Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 2003, 34(7), 1586-1592.
13. **Najarian RM** – The American Stroke Association's 29th International Conference, San Diego, Feb. 5-7, 2004.
14. **Biolo G, Ciocchi B, Stulle M, Piccoli A, Lorenzon S, Dal Mas V, Barazzoni R, Zanetti M, Guarnieri G** – Metabolic consequences of physical inactivity. *J Ren Nutr*, 2005, 15(1), 49-53.
15. **Ivey FM, Macko RF, Ryan AS, Hafer-Macko CE** – Cardiovascular health and fitness after stroke. *Top Stroke Rehabil*, 2005, 12(1), 1-16.
16. **Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr R.I, Tylavsky FA, Newman AB** – The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*, 2004, 292(18), 2237-2242.
17. **Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A** – Midlife vascular risk factors and Alzheimerţs disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*, 2001, 322(7300), 1447-1451.
18. **Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A** – Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2005, 62, 1556-1560.
19. **Ho L, Qin W, Pompl PN, Xiang Z, Wang J, Zhao Z, Peng Y, Cambareri G, Rocher A, Mobbs CV, Hof PR, Pasinetti GM** – Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimerţs disease. *FASEB J*, 2004, 18(7), 902-904.

20. **Borroni B, Volpi R, Martini G, Del Bono R, Archetti S, Colciaghi F, Akkawi NM, Di Luca M, Romanelli G, Caimi L, Padovani A** – Peripheral blood abnormalities in Alzheimer disease: evidence for early endothelial dysfunction. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2002, 16(3), 150-155.
21. **Borroni B, Akkawi N, Martini G, Colciaghi F, Prometti P, Rozzini L, Di Luca M, Lenzi GL, Romanelli G, Caimi L, Padovani A** – Microvascular damage and platelet abnormalities in early Alzheimerţs disease. *J Neurol Sci*, 2002, 15 (203-204), 189-193.
22. **Borroni B, Agosti C, Martini G, Volpi R, Brambilla C, Caimi L, Di Luca M, Padovani A** – Cholinesterase inhibitors exert a protective effect on endothelial damage in Alzheimer disease patients. *J Neurol Sci*, 2005, 229-230, 211-2113.
24. **Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E** – Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol*, 2005, 99(5), 2008-2019.
25. **Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, Somers VK** – Sleep and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol*, 2005, 30(12), 625-662.
26. **Saaresranta T, Polo O** – Does leptin link sleep loss and breathing disturbances with major public diseases? *Ann Med*, 2004, 36(3), 172-183.
27. **Punjabi NM, Polotsky VY** – Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol*, 2005, 99(5), 1998-2007.
28. **Gury C** Schizophrenia, diabetes mellitus and antipsychotics. *Encephale*, 2004, 30(4), 382-91.
29. **Casey DE** – Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med*. 2005, 118 Suppl 2, 15S-22S.
30. **Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE** – Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 2005, 150(6), 1115-1121.
31. **Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Jarvelin MR, Lauren LH, Savolainen MJ, Koponen HJ** – A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(5), 559-563.
32. **Newcomer JW** – Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*, 2005, 19 Suppl 1, 1-93.
33. **Nasrallah HA, Newcomer JW** – Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol*, 2004, 24(5 Suppl 1), S7-14.
34. **McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA** – Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*, 2005, 80(1), 19-32.
35. **Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, Patel JK, Keefe RS, Stroup TS, Lieberman JA** – The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: Clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res*, 2005, 80(1), 9-18.
36. **Newcomer JW** – Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther*, 2004, 26(12), 1936-1946.
37. **Bergman RN, Ader M** – Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(4), 504-514.